

b3

OKUT/1162/BSL

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/07/2018

Rx Thuốc kê đơn

MẪU NHÃN



IFOSFAMID

Bidiphar 1 g

Ifosfamid 1 g

Truyền tĩnh mạch

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC
TTBYT BÌNH ĐỊNH

Số lô SX:
HD:



THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa:
Ifosfamid 1 g

Tá dược vđ 1 lọ

CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

SDK:

Số lô SX:

Ngày SX:

HD:

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC
TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, Phường Quang Trung,
Thành phố Quy Nhơn, Tỉnh Bình Định, Việt Nam

Rx Thuốc kê đơn



IFOSFAMID Bidiphar 1 g

Ifosfamid 1 g

Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm
Truyền tĩnh mạch



COMPOSITION:

Each vial contains:
Ifosfamide 1 g

Excipients q.s to 1 vial

INDICATIONS, CONTRA-INDICATIONS,
DOSAGE, ADMINISTRATION AND
OTHER INFORMATION:

See the enclosed leaflet in box.

STORAGE: In dry place, temperature not exceeding 30°C, protected from light.

SPECIFICATION: USP

CYTOTOXIC AGENT

Keep out of reach of children

Read carefully the leaflet before use

Mã số, mã vạch

Manufacturer:
BINH DINH PHARMACEUTICAL AND
MEDICAL EQUIPMENT JOINT STOCK COMPANY
498 Nguyen Thai Street, Quang Trung Ward,
Quy Nhơn City, Binh Dinh Province, Vietnam

Rx Prescription drug



IFOSFAMID Bidiphar 1 g

Ifosfamide 1 g

Box of 1 vial of lyophilized
powder for injection

I.V.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



CÔNG TY DƯỢC TRẠM THUỐC ĐỘC Y TẾ BÌNH THỦY (BIDIPHAR)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc: cho 1 lọ bột đông khô pha tiêm:

- Thành phần hoạt chất:

Ifosfamid 1 g

- Thành phần tá dược:

Tá dược vđ 1 lọ

(D-Mannitol, Dinatri hydrogen phosphat.12H₂O,

Natri dihydrogen phosphat.2H₂O)

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Bột đông khô pha tiêm

2.2. Mô tả dạng bào chế:

Bột đông khô pha tiêm màu trắng.

3. Chỉ định:

Ifosfamid là thuốc gây độc tế bào chỉ định điều trị các bệnh ác tính. Ifosfamid có thể dùng đơn trị hoặc cũng có thể phối hợp với xạ trị, phẫu thuật hay các thuốc gây độc tế bào khác.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

- Ifosfamid chỉ nên được sử dụng khi có các điều kiện theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng, hóa sinh, huyết học ở trước, trong và sau khi điều trị và dưới sự hướng dẫn trực tiếp của các bác sĩ có kinh nghiệm với loại thuốc này.

- Liều dùng phải tùy theo từng bệnh nhân. Liều và thời gian điều trị và/hoặc khoảng thời gian điều trị tùy thuộc vào chỉ định, kế hoạch điều trị phối hợp, tình trạng sức khỏe và chức năng các cơ quan của bệnh nhân; kết quả theo dõi các xét nghiệm.

- Khi kết hợp với các thuốc khác có độc tính tương tự, có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng thời gian giữa các đợt điều trị.

- Hướng dẫn về phác đồ liều dùng được sử dụng cho hầu hết các chỉ định được đưa ra bên dưới:

+ 8 - 12 g/m² được chia thành các liều nhỏ bằng nhau, dùng dưới dạng liều duy nhất mỗi ngày, trong 3 - 5 ngày, lặp lại mỗi 2 - 4 tuần.

+ 5 - 6 g/m² (tối đa 10 g) được truyền trong 24 giờ, lặp lại mỗi 3 - 4 tuần.

- Tần suất sử dụng được xác định theo mức độ ức chế tùy xương và thời gian để phục hồi đầy đủ chức năng tùy xương. Số lượng đợt điều trị thông thường là 4 đợt, nhưng có thể đến 7 đợt (6 đợt đối với phương pháp truyền trong 24 giờ). Điều trị lặp lại đã được sử dụng khi bị tái phát.

- Để dự phòng tác dụng độc với bàng quang, phải dùng ifosfamid kèm với bổ sung nhiều nước, tối thiểu 2 lít dịch uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch mỗi ngày. Mesna nên được sử dụng để phòng viêm bàng quang chảy máu. Ifosfamid nên được tiêm dưới dạng truyền tĩnh mạch chậm trong thời gian tối thiểu 30

phút. Các nghiên cứu về sử dụng ifosfamid cho những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận chưa được thực hiện.

* **Sử dụng cho các đối tượng đặc biệt:**

- *Sử dụng ở bệnh nhân suy thận:*

+ Ở những bệnh nhân suy thận, đặc biệt bệnh nhân suy thận nặng, bài tiết qua thận bị giảm có thể làm tăng nồng độ ifosfamid và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương. Điều này có thể dẫn đến tăng độc tính (như độc tính thần kinh, độc thận, độc tính máu) và cần xem xét khi xác định liều ở những bệnh nhân này.

+ Ifosfamid và các chất chuyển hóa của nó được thải tách.

- *Sử dụng ở bệnh nhân suy gan:*

Suy gan, đặc biệt nếu nặng, có thể liên quan đến việc làm giảm kích hoạt ifosfamid. Điều này có thể thay đổi hiệu quả điều trị của ifosfamid. Albumin huyết thanh thấp và suy gan cũng được xem là yếu tố nguy cơ đối với tiến triển độc tính thần kinh. Suy gan có thể làm tăng sự tạo thành chất chuyển hóa được tin là gây ra hoặc góp phần vào độc tính thần kinh và cũng góp phần làm độc thận. Điều này cần được xem xét khi chọn liều và giải thích đáp ứng với liều được chọn.

- *Sử dụng ở trẻ em:*

+ Ở trẻ em, liều lượng và cách dùng nên được xác định dựa theo loại khối u, giai đoạn khối u, tình trạng chung của bệnh nhân, bất kỳ liệu pháp gây độc tế bào trước đó và nếu liệu pháp hóa trị hay xạ trị được sử dụng đồng thời. Các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến liều lượng:

++ 5 g/m² trong 24 giờ.

++ 9 g/m² được phân thành liều nhỏ bằng nhau, dùng dưới dạng liều duy nhất mỗi ngày, trong 5 ngày.

++ 9 g/m² được truyền liên tục trong 72 giờ, lặp lại mỗi 3 tuần.

- *Sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi:*

Nói chung, lựa chọn liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, điều này phản ánh tần suất lớn hơn ở người cao tuổi bị giảm chức năng gan, thận, hoặc tim và có bệnh kèm theo hoặc các liệu pháp trị liệu khác.

4.2. Cách dùng

- Pha thuốc để tiêm bằng các dung dịch loại tiêm như: dextrose 5%; NaCl 0,9%, Ringer lactat, nước cất vô khuẩn.

- Cách pha: thêm 20 ml dung dịch pha thuốc vào lọ thuốc để được dung dịch 50 mg/ml. Có thể dùng ngay dung dịch 50 mg/ml hoặc pha loãng tiếp dung dịch này đến nồng độ 0,6 – 20 mg/ml.

- Các dung dịch này tương thích với thủy tinh, vật chứa bằng nhựa PVC hoặc polyolefin.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:

- Cần kiểm tra bằng mắt thường xem có chất vẫn và biến màu trong các chế phẩm thuốc trước khi dùng.

- Trước khi sử dụng, thuốc cần phải được hòa tan hoàn toàn.

- Các khuyến cáo bảo vệ sau đây được khuyên dùng khi xử lý thuốc do tính chất gây độc của hoạt chất:

+ Việc hoàn nguyên và sử dụng thuốc chỉ được thực hiện bởi các nhân viên đã được đào tạo. Nhân viên mang thai và đang cho con bú không được làm việc với các thuốc gây độc tế bào.

+ Cần phải trang bị quần áo bảo hộ, kính bảo hộ, mặt nạ và găng tay PVC hoặc latex dùng một lần.

+ Nên có một khu vực xác định để tiến hành pha thuốc (tốt nhất là nơi có hệ thống dẫn lưu khí kiều phiến). Đồng thời, bề mặt làm việc nên được bảo vệ bằng giấy thấm dùng một lần, nhựa dùng một lần. Trường hợp vô tinh tiếp xúc với da hoặc mắt, rửa ngay bằng một lượng lớn nước. Rửa bằng xà phòng và nước trên các vùng không phải mảng nhầy. Phần thuốc bị đánh đổ ra ngoài phải được lau chùi bằng khăn khô hoặc khăn ướt, dùng một lần.

+ Cần thận trọng khi xử lý tất cả các vật dụng loại bỏ (ống tiêm, kim tiêm và các khăn sử dụng một lần,...). Các vật dụng đã sử dụng phải được đặt trong các thùng chứa an toàn để thiêu hủy trong lò đốt ở nhiệt độ cao thích hợp.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng Ifosfamid Bidiphar 1 g ở những bệnh nhân:

- Được biết mẫn cảm với ifosfamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tắc nghẽn đường tiết niệu.
- Suy giảm chức năng tuy xương nặng (đặc biệt ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó với các tác nhân gây độc tế bào hoặc xạ trị).
- Viêm bàng quang.
- Suy giảm chức năng thận.
- Suy gan.
- Nhiễm trùng cấp tính.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Đối với từng bệnh nhân, các yếu tố nguy cơ với độc tính của ifosfamid và biến chứng được mô tả dưới đây và trong các phần khác có thể chống chỉ định dùng ifosfamid. Trong các trường hợp như vậy, đánh giá nguy cơ và lợi ích khi sử dụng là cần thiết.

Suy tủy, ức chế miễn dịch và nhiễm trùng:

Điều trị với ifosfamid có thể gây suy tủy và ức chế đáng kể các phản ứng miễn dịch. Điều này có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng. Tử vong do suy tủy liên quan đến ifosfamid đã được báo cáo.

Điều trị với ifosfamid thường gây giảm số lượng bạch cầu, thường xảy ra vào tuần thứ 2 sau khi tiêm truyền. Sau đó, số lượng bạch cầu tăng trở lại.

Suy tủy nặng và ức chế miễn dịch phải được dự tính trước đặc biệt ở những bệnh nhân điều trị trước hoặc điều trị đồng thời với các tác nhân hóa trị hoặc gây độc trên máu, liệu pháp xạ trị hoặc ức chế miễn dịch.

Khi được chỉ định, cần xem xét sử dụng các tác nhân kích thích tạo máu (các nhân tố tăng trưởng và tác nhân kích thích tạo hồng cầu) để giảm nguy cơ biến chứng do ức chế tủy.

Nguy cơ suy tủy là phụ thuộc liều và tăng lên khi sử dụng liều cao duy nhất.

Nguy cơ suy tủy tăng ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận.

Ức chế miễn dịch nặng dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Các loại nhiễm trùng đã được báo cáo gồm: viêm phổi cũng như các nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm, virus và ký sinh trùng. Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng cũng đã được báo cáo.

Các nhiễm trùng tiềm ẩn có thể được kích hoạt. Ở những bệnh nhân được điều trị với ifosfamid, việc kích hoạt nhiễm trùng do nhiều loại virus khác nhau đã được báo cáo.

Theo dõi chặt chẽ độc tính trên huyết học được khuyến cáo. Đánh giá mức độ số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu cần được thực hiện trước khi điều trị và tại các khoảng thời gian thích hợp sau khi tiêm truyền.

Độc tính thần kinh và độc tính hệ thần kinh trung ương (CNS):

Việc điều trị với ifosfamid có thể gây ra các độc tính trên CNS và các độc tính thần kinh khác.

Độc tính thần kinh có thể biểu hiện trong vài giờ đến vài ngày sau khi dùng liều đầu tiên và hầu hết các trường hợp xảy ra trong vòng 48 đến 72 giờ sau khi ngưng sử dụng ifosfamid. Các triệu chứng có thể kéo dài lâu hơn. Thỉnh thoảng, việc phục hồi là không hoàn toàn. Đã có báo cáo về trường hợp tử vong do ngộ độc trên hệ thần kinh trung ương.

Đã có báo cáo về trường hợp tái phát độc tính trên CNS sau một vài đợt điều trị không có biến cố.

Độc tính trên CNS phụ thuộc liều.

Các yếu tố nguy cơ khác đã được chứng minh hoặc thảo luận trong các tài liệu bao gồm:

- Rối loạn chức năng thận, creatinin huyết thanh cao.
- Albumin huyết thanh thấp.
- Rối loạn chức năng gan.
- Nồng độ bilirubin và hemoglobin thấp, giảm số lượng bạch cầu.
- Nghiêm trọng, bicarbonat huyết thanh thấp.
- Mất cân bằng điện giải, hạ natri máu, tiết ADH không thích hợp, sự thu nạp các dung dịch thấp.
- Cố di căn não, bệnh trên hệ CNS trước đó, chiết xạ não.
- Xơ cứng não, bệnh lý mạch máu ngoại vi.
- Có các khối u ở bụng dưới, chướng bụng.
- Trạng thái hoạt động kém, tuổi cao.
- Béo phì, giới tính nữ.

- Tương tác với các thuốc khác (như apretitant, ức chế CYP 3A4), rượu, lạm dụng thuốc, điều trị trước đó với cisplatin.

Nếu bệnh não tiến triển, ngưng sử dụng ifosfamid.

Các công bố đã báo cáo cả việc sử dụng thành công và không thành công xanh methylen đối với việc điều trị và dự phòng bệnh não liên quan ifosfamid.

Do khả năng xảy ra tác dụng phụ, các thuốc tác động trên CNS (như: thuốc chống nôn, thuốc an thần, thuốc ngủ, hoặc thuốc kháng histamin) phải được sử dụng thận trọng, nếu cần thiết, không được tiếp tục sử dụng trong trường hợp có bệnh não do ifosfamid.

Độc tính trên thận và tế bào Urothelial (tế bào chuyển tiếp).

Ifosfamid gây độc cả thận và trong nước tiểu.

Chức năng cầu thận và ống thận phải được đánh giá và kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị, cũng như trong và sau khi điều trị.

Cần xem xét việc theo dõi lâm sàng chặt chẽ các chất hóa học trong huyết thanh và nước tiểu, bao gồm: phospho, kali và các thông số thử nghiệm thích hợp khác để xác định độc tính trên thận và độc tính tế bào urothelial.

Tác dụng gây độc thận:

Tử vong do độc tính trên thận đã được ghi nhận.

Rối loạn chức năng thận (cầu thận và ống thận) sau khi dùng ifosfamid là rất hay gặp.

Sự phát triển của hội chứng tương tự như SIADH (hội chứng tiết hormon bài niệu không thích hợp) đã được báo cáo.

Tổn thương ống thận có thể trở nên rõ ràng trong khi điều trị hoặc sau khi ngừng điều trị vài tháng hoặc thậm chí vài năm.

Rối loạn chức năng ống thận hoặc cầu thận có thể xảy ra theo thời gian, nhưng vẫn ổn định hoặc tiến triển trong khoảng thời gian vài tháng hoặc vài năm, thậm chí sau khi kết thúc điều trị với ifosfamid.

Các yếu tố nguy cơ làm tăng các biểu hiện lâm sàng của độc tính thận, gồm:

+ Liều tích lũy lớn của ifosfamid.

+ Đã bị suy thận từ trước.

+ Điều trị trước đó hoặc đồng thời với các thuốc có khả năng gây độc thận.

+ Trẻ em nhỏ tuổi.

+ Dự trữ ở ống sinh niệu bị giảm như ở những bệnh nhân có khối u thận và đã được xạ trị ở thận hoặc cắt thận một bên.

- **Tác dụng gây độc trên tế bào urothelial:**

Sử dụng ifosfamid thường kết hợp với tác động gây độc trong ruột tiêu, có thể giảm bằng cách dùng mesna dự phòng.

Viêm bàng quang có xuất huyết cần phải truyền máu đã được báo cáo khi sử dụng ifosfamid.

Nguy cơ viêm bàng quang có xuất huyết phụ thuộc liều và tăng lên khi sử dụng liều duy nhất so với sử dụng ifosfamid được chia liều.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần phải loại trừ hoặc sửa bất kỳ các tác nghẽn đường tiết niệu.

Trong và ngay sau khi sử dụng ifosfamid, cần phải bù đủ lượng chất lỏng (bằng cách uống hoặc tiêm truyền) để gây lợi tiểu và giảm nguy cơ nhiễm độc đường tiết niệu.

Ifosfamid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiêu.

Xạ trị trong quá khứ hoặc đồng thời ở bàng quang hoặc điều trị với busulfan có thể tăng nguy cơ viêm bàng quang có xuất huyết.

Độc tính trên tim, sử dụng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch:

Tử vong liên quan đến nhiễm độc tim do ifosfamid đã được báo cáo.

Nguy cơ tiến triển các độc tính trên tim phụ thuộc liều. Nó tăng lên ở những bệnh nhân đã điều trị trước đó hoặc đồng thời với các thuốc gây độc tim khác hoặc xạ trị ở vùng tim và có thể cả suy thận.

Cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây độc tim và ở những bệnh nhân có bệnh tim từ trước.

Các biểu hiện của độc tính trên tim khi điều trị với ifosfamid bao gồm:

- Loạn nhịp thất hoặc trên thất, bao gồm nhịp nhanh nhĩ/trên thất, rung nhĩ, nhịp nhanh thất không có mạch.

- Điện áp QRS bị giảm và thay đổi sóng T hoặc đoạn QT.

- Bệnh cơ tim dẫn đến suy tim kèm sung huyết và hạ huyết áp.

- Tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim, xơ hóa thượng tâm vị.

Độc tính phổi:

Độc tính phổi dẫn đến suy hô hấp cũng như tử vong đã được báo cáo. Viêm phổi kẽ và xơ hóa phổi đã được báo cáo khi điều trị với ifosfamid.

Bệnh ác tính thứ cấp:

Cũng như các liệu pháp gây độc tế bào, điều trị với ifosfamid liên quan đến nguy cơ xuất hiện các khối u thứ cấp và tiền thân của khối u.

Bệnh tắc tĩnh mạch gan:

Bệnh tắc tĩnh mạch gan đã được báo cáo với các thuốc hóa trị bao gồm cả ifosfamid và là biến chứng được biết đến do các tác nhân gây độc tế bào nhóm oxazaphosphorin gây ra.

Độc tính trên gen: xin xem mục 7.

Độc tính trên khả năng sinh sản: xin xem mục 7.

- Bệnh nhân nữ giới:

Vô kinh đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với ifosfamid. Ngoài ta, với tác nhân gây độc tế bào nhóm oxazaphosphorin khác, chứng kinh nguyệt ít cũng đã được báo cáo. Xin xem mục 7.

- Bệnh nhân nam giới:

Nam giới được điều trị với ifosfamid có thể bị giảm tinh trùng hoặc vô tinh trùng. Xin xem mục 7.

Phản ứng phản vệ, nhạy cảm chéo:

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo khi điều trị với ifosfamid.

Nhạy cảm chéo giữa các tác nhân gây độc tế bào nhóm oxazaphosphorin đã được báo cáo.

Giảm quá trình lành vết thương:

Ifosfamid có thể can thiệp vào quá trình lành vết thương.

Tiêm truyền cặn tĩnh mạch:

Các tác động gây độc tế bào (chủ yếu ở gan) của ifosfamid xảy ra sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Vì vậy nguy cơ tổn thương mỏ do vô tình tiêm truyền cặn tĩnh mạch là thấp.

Trong trường hợp vô tình tiêm truyền cặn tĩnh mạch, cần ngừng truyền ngay lập tức. Dung dịch tiêm ifosfamid bị thoát mạch phải được hút tại chỗ bằng ống. Đồng thời tiến hành các biện pháp thích hợp khác.

Sử dụng ở bệnh nhân bị suy thận:

Ở bệnh nhân bị suy thận, đặc biệt là suy thận nặng, bài tiết qua thận bị giảm có thể tăng nồng độ của ifosfamid và chất chuyển hóa trong huyết tương. Điều này dẫn đến tăng độc tính của ifosfamid (như độc tính trên thận kinh, thận và huyết học) và cần xem xét xác định liều ở những bệnh nhân này.

Sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan:

Suy gan đặc biệt suy gan nặng, có thể giảm hoạt tính của ifosfamid. Điều này ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Albumin huyết thanh thấp và bị suy gan được xem là các yếu tố nguy cơ phát triển độc tính trên CNS. Suy gan có thể tăng tạo thành một chất chuyển hóa được xem là góp phần hoặc gây ra gây độc tính trên hệ CNS và cũng góp phần độc tính trên thận.

Điều này cần được xem xét khi lựa chọn liều hoặc giải thích các đáp ứng với liều được chọn.

Thận trọng với tá dược chứa ion natri: Chế phẩm có thành phần chứa ion natri nên cần xem xét thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có chế độ ăn kiểm soát natri.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Sử dụng ifosfamid đã được chứng minh có độc tính trên thai ở chuột, thỏ và do đó có thể gây tổn thương thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Có rất ít dữ liệu về việc dùng ifosfamid trong thời kỳ mang thai ở người. Chậm phát triển thai nhi và thiếu máu ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo sau khi được điều trị với phác đồ có sử dụng ifosfamid. Nhiều khuyết tật bẩm sinh đã được báo cáo sau khi sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ. Dữ liệu trên động vật với sử dụng ifosfamid và tác nhân gây độc tế bào nhóm oxazaphosphorin khác cho thấy nguy cơ khuyết tật thai nhi có

thể xảy ra sau khi ngưng điều trị miễn là các tế bào trứng/nang đã được tiếp xúc với thuốc trong bất kỳ các giai đoạn trưởng thành của tế bào trứng/nang.

Ngoài ra, tiếp xúc với cyclophosphamid đã được báo cáo gây sảy thai, dị tật (sau khi tiếp xúc trong ba tháng đầu của thai kỳ) và ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh (bao gồm: giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm sản tuy xương nặng, viêm dạ dày ruột).

Dựa trên các kết quả nghiên cứu ở động vật, các báo cáo sử dụng ở người và cơ chế tác dụng của thuốc, khuyến cáo không sử dụng ifosfamid trong khi mang thai, đặc biệt trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Trong từng trường hợp, lợi ích của việc điều trị phải được cân nhắc với rủi ro trên thai nhi.

Nếu ifosfamid được sử dụng trong khi mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi sử dụng thuốc hoặc sau khi điều trị, bệnh nhân cần được thông báo về những nguy hiểm tiềm năng cho thai nhi. Phải dặn bệnh nhân tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Ifosfamid bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm nồng độ hemoglobin và tiêu chảy ở trẻ em. Chống chỉ định sử dụng ifosfamid khi cho con bú.

* Khả năng sinh sản:

Ifosfamid có thể tạo trứng và sinh tinh. Thuốc có thể gây vô sinh ở cả hai giới.

Tiến triển của vô sinh có thể phụ thuộc liều dùng ifosfamid, thời gian điều trị, tình trạng chức năng tuyến sinh dục tại thời điểm điều trị.

Ifosfamid có thể gây mất kinh tạm thời hoặc vĩnh viễn ở phụ nữ và giảm tính trùng hoặc vô sinh ở nam giới.

+ Bệnh nhân nữ giới:

Phụ nữ được điều trị với ifosfamid nên được thông báo trước khi điều trị về khả năng phải lưu giữ và bảo quản trứng.

Nguy cơ vô kinh vĩnh viễn do thuốc hóa trị tăng ở phụ nữ lớn tuổi.

Nữ giới được điều trị với ifosfamid trước tuổi dậy thì có thể phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát và có kinh nguyệt đều đặn.

Nữ giới sau khi được điều trị với ifosfamid có thể mang thai.

Nữ giới vẫn duy trì được chức năng buồng trứng sau khi kết thúc điều trị thì có nguy cơ cao bị mãn kinh sớm.

+ Bệnh nhân nam giới:

Nam giới được điều trị với ifosfamid nên được thông báo trước khi điều trị về khả năng phải lưu giữ tính trùng trong điều kiện thích hợp.

Chức năng tình dục và ham muốn tình dục nói chung không giảm.

Nam giới được điều trị với ifosfamid trước tuổi dậy thì có thể phát triển các đặc điểm sinh dục thứ cấp nhưng có thể giảm tính trùng hoặc không còn tính trùng.

Teo tinh hoàn có thể xảy ra.

Vô sinh trùng có thể hồi phục ở một số bệnh nhân, mặc dù khả năng hồi phục có thể không xảy ra trong nhiều năm sau khi ngừng điều trị.

Nam giới sau khi được điều trị với ifosfamid có thể có con.

* Độc tính trên gen:

Ifosfamid gây độc tính trên gen và đột biến gen ở tế bào mầm của nam giới và nữ giới. Vì vậy, phụ nữ không nên mang thai và nam giới không nên có con trong khi điều trị với ifosfamid. Nữ giới được điều trị với ifosfamid nên có biện pháp tránh thai ít nhất 1 năm sau khi ngưng điều trị.

Nam giới không nên có con đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Nam giới và nữ giới nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương có thể làm suy giảm thoáng qua khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương ky của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

Cần phải đánh giá thận trọng lợi ích và nguy cơ việc sử dụng đồng thời hoặc nối tiếp với các chất khác hoặc các điều trị khác có thể tăng khả năng hoặc mức độ nghiêm trọng của độc tính (bằng các tương tác được động học và được lực học). Bệnh nhân được điều trị kết hợp như vậy cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của độc tính để có biện pháp can thiệp kịp thời.

Bệnh nhân đang được điều trị với ifosfamid và các tác nhân giảm hoạt tính của ifosfamid cần được theo dõi việc giảm hiệu quả điều trị và cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tăng độc tính trên huyết học và/hoặc ức chế miễn dịch có thể do các kết hợp sau:

- Thuốc ức chế ACE: Thuốc ức chế ACE có thể gây giảm bạch cầu.
- Carboplatin.
- Cisplatin.
- Natalizumab.

Tăng độc tính trên tim có thể do kết hợp với các tác nhân sau:

- Dẫn chất anthracyclin.
- Chiếu xạ vùng tim.

Tăng độc tính trên phổi có thể do kết hợp với các tác nhân sau:

- Amiodaron.
- G-CSF, GM-CSF (các yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt, các yếu tố kích thích tạo đại thực bào).

Tăng độc tính trên thận có thể do kết hợp với các tác nhân sau:

- Acyclovir
- Dẫn chất aminoglycosid.
- Amphotericin B.
- Carboplatin.
- Cisplatin.

Tăng nguy cơ viêm bàng quang có xuất huyết do kết hợp với các tác nhân sau:

- Busulfan.
- Chiếu xạ bàng quang.

Tác dụng phụ trên CNS có thể do kết hợp với các tác nhân sau:

- Thuốc chống nôn.
- Thuốc kháng histamin.
- Thuốc mê.
- Thuốc an thần.

Thuốc gây cảm ứng enzym gan và enzym ngoài gan (như enzym CYP450): khả năng tăng cường tạo thành các chất chuyển hóa liên quan độc tính trên tế bào và các độc tính khác (phụ thuộc vào các enzym bị cảm ứng) phải được xem xét trong các trường hợp điều trị trước đó hoặc đồng thời với các tác nhân sau đây:

- Carbamazepin.

2595
NG TY
PHAN
ANG TH
INH E
IPHA
ON-T



- Corticosteroid.
- Rifampin.
- Phenobarbital.
- Phenytoin.
- Cây cỏ thánh John.

Chất ức chế CYP 3A4: sự hoạt hóa và chuyển hóa của ifosfamid bị giảm làm thay đổi hiệu quả điều trị của ifosfamid. Sự ức chế CYP 3A4 cũng có thể tăng cường tạo thành chất chuyển hóa gây độc hệ CNS và thận. Thuốc ức chế CYP3A4 bao gồm:

- Ketoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Sorafenib

Aprepitant: Các báo cáo đề xuất độc tính thần kinh do ifosfamid được tăng cường ở những bệnh nhân điều trị dự phòng chống nôn với aprepitant – tác nhân gây cảm ứng và ức chế vừa phải CYP3A4.

Docetaxel: Đã có báo cáo về trường hợp tăng độc tính trên đường tiêu hóa khi sử dụng ifosfamid trước khi tiêm truyền docetaxel.

Các dẫn xuất coumarin: Đã có báo cáo về trường hợp tăng INR ở bệnh nhân khi sử dụng ifosfamid và warfarin.

Vắc xin: Tác dụng ức chế miễn dịch của ifosfamid có thể làm giảm đáp ứng với vắc xin. Sử dụng các vắc xin sống có thể dẫn đến nhiễm trùng do vắc xin.

Tamoxifen: Sử dụng đồng thời tamoxifen và thuốc hóa trị có thể tăng nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch.

Cisplatin: Mất thính giác do cisplatin gây ra có thể trầm trọng hơn khi dùng đồng thời với ifosfamid.

Irinotecan: Sự tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan có thể giảm khi dùng irinotecan với ifosfamid.

Rượu: Ở một số bệnh nhân, rượu có thể làm tăng buồn nôn, nôn do ifosfamid gây ra.

Dùng đồng thời thuốc trị tiêu đường như sulfonylurea và ifosfamid có thể tăng tác dụng hạ đường huyết.

Tương tác theo lý thuyết của ifosfamid và allopurinol dẫn đến tăng ức chế tủy xương.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng phụ và tần suất phân loại dưới đây được xác định dựa trên các tài liệu mô tả trong các thử nghiệm lâm sàng với liều pháp điều trị đơn liều và liều tổng là 4 – 12 g/m² mỗi đợt điều trị.

Tần suất các tác dụng phụ được phân loại như sau: rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000 < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn)

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Carcinogen, ác tính, không xác định (bao gồm cả các nang, khối u)	Chưa rõ	Khối u thứ cấp * (bao gồm cả ung thư biểu mô đường tiết niệu, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, ung lympho (ung lympho không hodgkin), sarcom, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư tuyến giáp); phát triển các khối u tiềm ẩn *.
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Suy tủy (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu)
	Chưa rõ	Thiểu máu, mất bạch cầu hạt, nhiễm độc huyết học * (thiểu máu tán huyết, methemoglobin huyết), thiếu máu bất sản tủy, đông máu rải rác nội mạch, hội chứng tán huyết ure huyết, thiếu máu ở trẻ sơ sinh.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Chưa rõ	Phù mạch *, phản ứng phản vệ, ức chế miễn dịch, mề đay, phản ứng quá mẫn
Rối loạn nội tiết	Chưa rõ	Hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH)
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Hay gặp	Chán ăn
	Chưa rõ	Hội chứng ly giải khối u, nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali máu, giảm canxi máu, giảm phosphat máu, tăng đường huyết, chứng uống nhiều.
Rối loạn tâm thần	Chưa rõ	Bệnh cảm, thay đổi trạng thái tâm thần (hưng cảm, hoang tưởng, ảo tưởng, mê sảng, rối loạn tâm lý, mất trí nhớ, cảm hoảng loạn), chứng nhai lời, tự duyên định.
Rối loạn hệ thần kinh	Chưa rõ	Nhiễm độc CNS (bệnh não, đại tiện không tự chủ, trạng thái động kinh * (co giật và không co giật), rối loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, rối loạn dáng đi, chứng loạn cản ngôn); bệnh lý thần kinh ngoại biên (giảm cảm giác, bệnh dị cảm); chứng suy tư thể vận động; đau dây thần kinh.
Rối loạn mắt	Chưa rõ	Khiếm thị; viêm kết mạc; kích ứng mắt.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Hay gặp	Nhiễm trùng (bao gồm cả hoạt hóa các nhiễm trùng tiềm ẩn)
	Chưa rõ	Nhiễm khuẩn huyết (sốc nhiễm trùng) *

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn tai trong và tai	Chưa rõ	Điếc; chóng mặt; ù tai
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhiễm độc tim *
	Chưa rõ	Chứng loạn nhịp tim (bao gồm rối loạn nhịp thất và nhịp trên thất); rung tâm nhĩ; co thắt tâm nhĩ sớm; nhịp tim chậm; ngừng tim *; nhồi máu cơ tim; suy tim *; xuất huyết cơ tim; đau thắt ngực; bệnh cơ tim * (bao gồm cả bệnh cơ tim sung huyết); bất thường điện tâm đồ đoạn ST; đảo ngược điện tâm đồ sóng T; bất thường điện tâm đồ phức hợp QRS.
Rối loạn mạch	Ít gặp	Hạ huyết áp
	Chưa rõ	Thuyên tắc phổi; huyết khối tĩnh mạch sâu; hội chứng rò rỉ mao mạch; viêm mạch; tăng huyết áp; đờ bừng
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chưa rõ	Suy hô hấp *; hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển *; tăng áp phổi; bệnh phổi kẽ * (với biểu hiện sơ hóa phổi); viêm phổi *; phù phổi *; tràn dịch màng phổi; khó thở; giảm oxy huyết; ho.
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Buồn nôn/nôn
	Chưa rõ	Tiêu chảy; viêm miệng; viêm ruột kêt; viêm tụy; tắc ruột; xuất huyết tiêu hóa; loét niêm mạc; táo bón; đau bụng; tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật	Hay gặp	Nhiễm độc gan
	Chưa rõ	Suy gan; bệnh tắc tĩnh mạch gan; huyết khối tĩnh mạch cửa; viêm gan tiêu tế bào
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hay gặp	Rụng tóc
	Hiếm gặp	Viêm da; phát ban có mụn nhỏ ở da
	Chưa rõ	Hoại tử thương bì nhiễm độc; hội chứng Stevens – Johnson; hội chứng vết ban đỏ mắt cảm giác ở lòng bàn tay – bàn chân; viêm da nhắc lại do búr xạ; hoại tử da; sưng mặt; phát ban; ngứa; ban đỏ; tăng sắc tố ở da; tăng tiết mồ hôi, rối loạn móng

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chưa rõ	Tiêu cơ vân; loãng xương; bệnh còi xương; chậm phát triển; chứng đau cơ; chứng đau khớp; co giật cơ bắp.
Rối loạn thận và đường tiêu	Rất hay gặp	Viêm bàng quang xuất huyết; tiểu ra máu; rối loạn chức năng thận *; suy thận cấp.
	Chưa rõ	Suy thận mãn tính; acid amin niệu; phosphat niệu; hội chứng fanconi; viêm ống thận kẽ; tổn thương cầu trúc thận; đái tháo nhạt do thận; tiểu nhiều; chứng đái dầm; cảm giác nước tiểu còn sót lại
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	Chưa rõ	Vô sinh; suy buồng trứng; mãn kinh sớm; vô kinh; rối loạn rụng trứng; vô tinh trùng; giảm tinh trùng
	Chưa rõ	Chậm phát triển thai nhi
Rối loạn di truyền, gia đình và bẩm sinh	Hay gặp	Viêm tĩnh mạch
	Ít gặp	Mệt mỏi
	Chưa rõ	Khó chịu; suy đa phủ tạng *; suy giảm thể chất; phản ứng tại chỗ tiêm/ tiêm truyền; phù nề; đau; sốt; ớn lạnh

*: kê cả kết quả gây tử vong

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Ifosfamid luôn được dùng với mesna để dự phòng tác dụng độc ở đường tiết niệu.

- Khi xảy ra những triệu chứng thần kinh, phải ngừng dùng ifosfamid và điều trị hỗ trợ cho đến khi khôi phục toàn bộ triệu chứng này. Việc chia thuốc thành những liều nhỏ, tiếp nhiều nước và dùng thuốc bảo vệ như mesna có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ đái ra máu, đặc biệt đái ra máu nặng, kết hợp với viêm bàng quang chảy máu. Khi dùng ifosfamid kết hợp với những thuốc suy giảm tuy khác, cần điều chỉnh liều.

- Có thể điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

Hậu quả nghiêm trọng của quá liều bao gồm các biểu hiện độc tính phụ thuộc liều như: độc tính trên hệ thần kinh trung ương, độc tính thận, suy tụy, viêm niêm mạc.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

- Bệnh nhân bị quá liều nên được theo dõi chặt chẽ sự tiến triển của độc tính.
- Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu với ifosfamid.
- Xử lý quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ bao gồm cả các điều trị hiện đại thích hợp đối với bất kỳ các nhiễm trùng kèm theo, suy tụy hoặc các độc tính khác (nếu xảy ra).

- Ifosfamid cũng như các chất chuyển hóa của ifosfamid có thể được thẩm tách. Xem xét việc thẩm tách máu trong các trường hợp quá liều nghiêm trọng ở giai đoạn sớm, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận.
- Dự phòng viêm bàng quang với mesna có thể có ích trong việc ngăn ngừa hoặc hạn chế ảnh hưởng của chất độc trong nước tiểu do quá liều.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

- Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất alkyl hóa; mù tạc nitrogen.
- Mã ATC: L01AA06.

- Dược lý và cơ chế tác dụng: Ifosfamid là một dẫn chất oxazaphosphorin tương tự cyclophosphamid và giống như cyclophosphamid, ifosfamid được các enzym ở microsom gan xúc tác để chuyển hóa tạo thành những chất có hoạt tính sinh học. Chất chuyển hóa cuối cùng của ifosfamid liên kết chéo với AND, ngăn cản sự sao chép AND và sự dịch mã của ARN. Tốc độ chuyển hóa ifosfamid ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính 4 - hydroxy ifosfamid hơi chậm hơn so với cyclophosphamid, mặc dù sự tạo thành acrolein, độc với bàng quang, không giảm. Phổ tác dụng của ifosfamid lên các khối u đặc giống như của cyclophosphamid nhưng ifosfamid có tỉ lệ đáp ứng cao hơn và ít độc hơn. Do tạo nên acrolein và những chất chuyển hóa gây phản ứng khác, ifosfamid luôn được dùng với mesna, để dự phòng tác dụng độc tại đường tiết niệu.

12.2 Đặc tính dược động học:

- Nồng độ ifosfamid và các chất chuyển hóa trong huyết tương thay đổi theo cá thể. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ ifosfamid liều 1 hoặc 2 g/m²/ngày, nồng độ sau 3 ngày tương ứng là từ 10 – 18 hoặc 15 – 36 µg/ml. Nồng độ đỉnh mù tạc ifosfamid là dẫn xuất alkyl hóa chính đạt đến trong vòng 20 – 30 phút sau khi truyền một liều duy nhất và vào khoảng 1% nồng độ ifosfamid tính theo mol. Diện tích dưới đường cong của ifosfamid tăng tuyến tính trong phạm vi liều từ 1 – 5 g/m².
- Ifosfamid và các chất chuyển hóa được phân phối khắp cơ thể, kể cả não và dịch não tủy. Thể tích phân bố xấp xỉ 33 lít (hơi cao hơn ở người béo phì và người trên 60 tuổi). Ifosfamid có nửa đời trong huyết tương xấp xỉ 15 giờ sau khi dùng liều từ 3,8 – 5,0 g/m² và nửa đời hơi ngắn hơn với những liều thấp hơn.
- Sau khi truyền tĩnh mạch 4 – 5 g/m², nồng độ ifosfamid trong huyết tương giảm tuyến tính, phụ thuộc liều. Nồng độ trong huyết tương của mù tạc ifosfamid và của chất chuyển hóa cloracetaldehyd giảm giống như thuốc mẹ. Thời gian bán thải tăng theo tuổi và ở người béo phì. Nửa đời đào thải ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là khoảng 15 giờ. Thời gian bán thải của mù tạc ifosfamid là 5 – 9 giờ.
- Ifosfamid và các dẫn chất được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 60 – 80% liều thuốc được bài tiết vào nước tiểu trong 72 giờ, 14 – 34% dưới dạng không biến đổi; 10 – 14% dưới dạng dechloroethylifosfamid; 4 – 7% dưới dạng 2-decloro ethylifosfamid; 1 – 3% dưới dạng carboxyifosfamid; các chất khác có không đáng kể (dưới 1% liều ifosfamid).
- Cùng với 4-hydroxy ifosfamid, chất acrolein gây kích ứng bàng quang cũng được bài tiết qua thận và có thể tích lũy tối nồng độ cao trong bàng quang.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha chế: tối đa 24 giờ bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8°C.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH
(BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846



TUẤT CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Thị Thu Thủy

